

УДК 618.145-008.934.586.3-02:615.477.87

## О МЕХАНИЗМЕ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СРЕДСТВ

Петров Ю.А.

*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону,  
e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

Исследовано содержание гликогена у 78 женщин в возрасте 23-42 лет при использовании инертных внутриматочных контрацептивных средств (ВМК) от 1 года до 12 лет. Биопсию эндометрия проводили в различные фазы менструального цикла. Гликоген выявляли методом Шабдаша с контрольной обработкой срезов амилазой слюны в течение 5 мин. Параллельно с гистохимическим проводилось гистологическое исследование эндометрия. Количественную оценку проводили по методу Astaldi в модификации Павловой А.Б. Определение содержания гликогена в эндометрии здоровых женщин детородного тела показало, что интенсивность его накопления на протяжении менструального цикла постоянно меняется и определяется воздействием половых гормонов. При применении внутриматочных контрацептивов в секреторной фазе менструального цикла накопление гликогена в строме эндометрия уменьшается. Это может свидетельствовать о повышенном расходе гликогена вследствие усиления обменных процессов в эндометрии при наличии в полости матки контрацептива. Гистохимическое исследование цугов эндометрия через 6 мес после удаления ВМК выявлено нормальное содержание гликогена в слизистой оболочке матки. Выявленное уменьшение количества гликогена в строме эндометрия секреторной фазы и тенденцию к накоплению его в эндометрии пролиферативной фазы цикла при применении ВМК можно рассматривать как изменение функционального состояния слизистой под действием ВМК, что подтверждает значение эндометриального фактора в достижении контрацептивного эффекта ВМК.

**Ключевые слова:** внутриматочная контрацепция, гликоген, слизистая оболочка матки, механизм действия внутриматочной контрацепции, мукополисахариды

## MECHANISM OF ACTION CONTRACEPTIVE INTRAUTERINE DEVICE

Petrov Y.A.

*GBOU VPO «Rostov State Medical University of Health Service Ministry», Rostov-on-Don,  
e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

The content of glycogen in 78 women aged 23-42 years using inert intrauterine contraceptive devices (IUDs) from 1 year to 12 years. Endometrial biopsies were performed in different phases of the menstrual cycle. Glycogen Shabadash detected by the control processing sections amylase in saliva within 5 min. In parallel with the histochemical conducted histological examination of the endometrium. Quantification was performed by Astaldi method in modification Pavlova AB Determination of glycogen content in the endometrium of healthy women of childbearing body showed that the intensity of its accumulation during the menstrual cycle is constantly changing and is determined by the influence of sex hormones. When using an intrauterine contraceptive in the secretory phase of the menstrual cycle, the accumulation of glycogen in the endometrial stroma is reduced. This may indicate an increased expenditure due to increased glycogen metabolism in the endometrium in the presence of oral contraceptive uterus. Histochemical study of endometrial trains 6 months after IUD removal revealed normal glycogen content in the lining of the uterus. The observed decrease in the amount of glycogen in the stroma of the endometrium secretory phase and its tendency to accumulate in the endometrium of the proliferative phase of the cycle when using the IUD can be considered as a change in the functional state of the mucous membrane under the action of the IUD, which confirms the value of endometrial factor in achieving the IUD contraceptive effect.

**Keywords:** intrauterine contraception, glycogen, lining of the uterus, the mechanism of action of intrauterine contraception, mucopolysaccharides

Проблема регулирования рождаемости – одна из самых актуальных проблем современного общества [7, 16, 20, 23]. Нередко обстоятельства складываются так, что женщина временно не может иметь детей по состоянию здоровья или вследствие каких-то иных причин [17, 21]. Кроме того, опыт ВОЗ показывает, что обеспечение интервалов между родами не менее, чем 2-2,5 года, позволяет снизить детскую смертность в родах в 4, а материнскую – в 2 раза [18]. Одним из самых распространенных методов контрацепции в нашей стране считаются внутриматочные

контрацептивные средства (ВМК). Интерес авторов вызывают различные аспекты использования ВМС [11, 13, 14, 15].

При применении ВМК исследователи обнаруживали в эндометрии различные патологические процессы [6, 8, 10, 12, 19]. Клетки эпителия желез эндометрия человека обладают способностью секретировать гликоген. Изучение содержания гликогена в эндометрии позволяет судить о функциональной активности последнего и о гормональных влияниях на него [9].

Содержание гликогена в эндометрии в различные фазы менструального цикла

изучали ряд авторов [1–4, 22, 26, 27], однако результаты этих исследований различны.

**Целью настоящей работы** явилось гистохимическое исследование содержания гликогена в эндометрии женщин, применяющих инертные внутриматочные контрацептивы – ВМК в течение 6 мес – 12 лет.

#### Материалы и методы исследования

Слизистая оболочка матки исследована у 78 здоровых женщин в возрасте 23–42 лет в различные фазы менструального цикла. До 1 года пользовались ВМК 8 женщин, до 3 лет – 15, до 5 лет – 21, до 7 лет – 18, до 10 лет – 9, более 10 лет – 7 женщин. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин в возрасте от 21 года до 38 лет, во время обследования не применявших ВМК, но в дальнейшем использовавших этот вид контрацепции.

Биопсию эндометрия проводили в различные фазы менструального цикла. В основной группе curettage эндометрия получали при наличии ВМК или сразу после его удаления. Эндометрий фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и после соответствующей гистологической обработки готовили парафиновые срезы толщиной 6–9 мкм.

Гликоген выявляли методом Шабадаша с контрольной обработкой срезов амилазой слюны в течение 5 мин. Параллельно с гистохимическим проводилось гистологическое исследование эндометрия (окраска гематоксилином и эозином).

Количественную оценку гистохимических реакций на гликоген проводили по методу Astaldi в модификации А.Б. Павловой и соавт. Интенсивность окраски гликогена, выявляемого гистохимическим методом, оценивали в 100 клетках: интенсивное (++)+, умеренное (+ +), слабое (+) окрашивание, 0 – отсутствие окраски. Средний гистохимический цветовой показатель (СГЦП) определяли как частное от деления на 100 суммы произведений количества клеток на соответствующее им количество плюсов интенсивности окрашивания. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием критерия достоверности Стьюдента.

#### Результаты исследования и их обсуждение

В контрольной группе женщин фаза пролиферации характеризовалась низким уровнем гликогена как в клетках эпителия желез (СГЦП =  $1,03 \pm 0,01$ ), так и в клетках стромы (СГЦП =  $0,52 \pm 0,01$ ) эндометрия. С 5-го по 10-й день менструального цикла в клетках эпителия желез гликогена содержалось мало. В стадии поздней пролиферации (11 – 14-й день) в базальных отделах эпителиальных клеток большинства желез гликоген появлялся в виде мелких гранул. В строме гликоген определялся в незначительном количестве в цитоплазме клеток, расположенных вблизи желез. С 16–17-го по 23–24-й день менструального цикла обнаруживались крупные гранулы гликогена, преимущественно в апикальных частях

клеток желез эндометрия, хорошо прослеживался апокриновый характер секреции (СГЦП =  $2,59 \pm 0,03$ ). Из-за обилия гликогена во многих клетках ядра располагались у базальной мембраны. К концу секреторной фазы цикла гликоген определялся преимущественно внеклеточно, в эпителии большинства желез гликоген отсутствовал (СГЦП =  $0,09 \pm 0,01$ ). В фазу секреции гликоген выявлялся постоянно в клетках стромы, при этом интенсивность накопления его была меньше, чем в эпителиальных клетках (СГЦП =  $1,83 \pm 0,02$ ).

Таким образом, определение содержания гликогена в эндометрии здоровых женщин детородного возраста показало, что интенсивность его накопления на протяжении менструального цикла постоянно меняется и определяется воздействием половых гормонов.

У женщин, применявших ВМК, на 8–10-й день менструального цикла гликоген в железистом эпителии эндометрия обнаруживался в виде небольших гранул, преимущественно в апикальной части клеток (СГЦП =  $1,24 \pm 0,01$ ;  $p > 0,05$ ).

В клетках стромы встречались единичные гранулы гликогена (СГЦП =  $0,49 \pm 0,01$ ;  $p > 0,05$ ), т.е. в железистом эпителии эндометрия в пролиферативную фазу менструального цикла на фоне применения ВМК отмечалась тенденция к накоплению гликогена.

В секреторную фазу менструального цикла содержание гликогена в железах было примерно таким же, как в контроле (СГЦП =  $2,32 \pm 0,02$ ;  $p > 0,05$ ). Распределялся он преимущественно в апикальной части клеток железистого эпителия эндометрия. В клетках стромы гликоген выявлялся в меньшем количестве по сравнению с контрольной группой (СГЦП =  $1,34 \pm 0,01$ ;  $p > 0,05$ ).

Анализ данных гистохимического исследования в зависимости от срока применения ВМК показал, что подобное распределение гликогена в эндометрии происходит в течение 1-го года после введения контрацептива и в дальнейшем (при более длительном его использовании) не претерпевает значительных изменений.

Результаты наших исследований, как и данные Б.И. Железнова и соавт. [3], В.И. Грищенко и соавт. [2], Rosado и соавт. [27], показывают, что при применении ВМК в секреторной фазе менструального цикла накопление гликогена в строме эндометрия уменьшается. Это может свидетельствовать о повышенном расходе гликогена вследствие усиления обменных процессов в эндометрии при наличии в полости матки контрацептива. Известно, что увеличение содержания гликогена в секреторную фазу цик-

ла в эндометрии способствует нидации оплодотворенной яйцеклетки [24].

По данным Л.А. Мозжухиной [5], уменьшение содержания гликогена в эндометрии может быть причиной бесплодия и привычных выкидышей. Можно предположить, что выявленное нами уменьшение содержания гликогена в строме слизистой оболочки матки в секреторную фазу цикла является одним из механизмов контрацептивного действия ВМК. Однако следует учитывать и данные Huges и Csermely [25], показавших, что одинаковое содержание гликогена в пролиферативную и секреторную фазы может свидетельствовать об усиленной пролиферации клеток эндометрия.

При гистохимическом исследовании цугов эндометрия у 18 женщин через 6 мес после удаления ВМК У 15 из них выявлено нормальное содержание гликогена в слизистой оболочке матки. СГЦП составил в железистом эпителии  $1,5 \pm 0,01$  в фазу пролиферации и  $2,63 \pm 0,03$  в фазу секреции, в клетках стромы – соответственно  $0,54 \pm 0,0$  и  $1,79 \pm 0,02$  (при сравнении с контролем  $p > 0,05$ ).

### Выводы

Таким образом, выявленное уменьшение количества гликогена в строме эндометрия секреторной фазы и тенденцию к накоплению его в эндометрии пролиферативной фазы цикла при применении ВМК можно рассматривать как изменение функционального состояния слизистой под действием ВМК. Эти данные подтверждают значение эндометриального фактора в достижении контрацептивного эффекта ВМК.

### Список литературы

- Боров В.Я. О содержании мукополисахаридов в эндометрии при длительном применении внутриматочных противозачаточных средств / Боров В.Я., Волощенко А.А., Емельяненко Е.Н., Василенко Н.П. // Казан, мед. журн. – 1986. – № 4. – С. 50–51.
- Грищенко В.И. Морфологические изменения в эндометрии женщин при применении внутриматочного противозачаточного средства / Грищенко В.И., Яковцова А.Ф., Лусс Н.Л. // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 3. – С. 41–42.
- Железнов Б.И. Структурные и гистохимические особенности эндометрия женщин при применении внутриматочных контрацептивов различного типа / Железнов Б.И., Ежова Л.С., Антипова Н.Б. // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 7. – С. 43–45.
- Железнов Б.И. Структурные и морфофункциональные изменения эндометрия при внутриматочной контрацепции / Железнов Б.И., Орлова В. С., Хопина А.А. // Акушерство и гинекология. – 1992. – № 10. – С. 26–30.
- Мозжухина Л. А. О содержании свободного и связанного гликогена в эндометрии женщин, страдающих привычным выкидышем // Современные проблемы биохимии дыхания и клиники. – М., 1990. – С. 172–174.
- Петров Ю.А. Возможности таргентной терапии хронического эндометрита с учетом патоморфотипа / Петров Ю.А., Радзинский В.Е., Калинина Е.А., Широкова Д.В., Полина М.Л. // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 4. – С. 71–75.
- Петров Ю.А. Семья и здоровье. – М.: Медицинская книга, 2014. – 312 с.
- Петров Ю.А. Эффективность сонографической диагностики хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 55. – С. 248–253.
- Петров Ю.А. Гистероскопическая характеристика эндометрия женщин с ранними репродуктивными потерями // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 55. – С. 243–247.
- Петров Ю.А. Микробиологические детерминанты хронического эндометрита // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2011. – № 6. – С. 110–113.
- Петров Ю.А. Исследование полового хроматина эндометрия как теста для оценки безвредности внутриматочной контрацепции / Петров Ю.А., Ковалева Э.А. // Вопросы охраны материнства и детства. – 1986. – № 9. – С. 72.
- Петров Ю.А. Оценка онкологического риска внутриматочной контрацепции на основе цитологических исследований эндометрия // Вопросы онкологии. – 1985. – № 12. – С. 53–56.
- Петров Ю.А. Пролиферативные изменения слизистой оболочки тела и шейки матки у женщин, применяющих внутриматочные контрацептивы / Петров Ю.А., Ковалева Э.А. // Вопросы онкологии. – 1986. – Т. 32. – № 3. – С. 49–52.
- Петров Ю.А. Гистозимологические особенности эндометрия при использовании полиэтиленовых внутриматочных контрацептивов // Вопросы охраны материнства и детства. – 1986. – № 7. – С. 71.
- Петров Ю.А., Ковалева Э.А. Особенности кольпоцитогрaмм женщин, пользующихся внутриматочной контрацепцией // Клиническая лаб. диагностика. – 1986. – № 1. – С. 51–52.
- Петров Ю.А., Рымашевский Н.В., Ковалева Э.А. Беременность при наличии внутриматочных контрацептивов // Российский мед. журнал. – 1989. – № 7. – С. 48–50.
- Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Колода Ю.А. Современная контрацепция: новые возможности и критерии безопасности. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013. – 128 с.
- Радзинский В.Е. Регулирование рождаемости в современном мире // Status Praesens. – 2013. – № 5. – С. 5–9.
- Радзинский В.Е. Эффективность импульсной терапии в комплексном лечении больных хроническим эндометритом / Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 93. – № 1. – С. 72–76.
- Рымашевский Н.В. Внутриматочная контрацепция / Рымашевский Н.В., Петров Ю.А., Ковалева Э.А. – Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1990. – 128 с.
- Синчихин С.П. Социально-медицинские аспекты прерывания нежелательной беременности / Синчихин С.П., Мамиев О.Б. // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 51. – С. 30–34.
- Черкашина В. С. Клинико-морфологическая и гистохимическая оценка применения внутриматочной полиэтиленовой петли // Сборник науч. трудов, Владивостокского медицинского института. – 1993. – С. 85–87.
- Широкова Д.В. Морфофункциональная вариабельность эндометрия как основа дифференцированного лечения бесплодия / Широкова Д.В., Калинина Е.А., Полина М.Л., Петров Ю.А. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6-0. – С. 270.
- Dallenbach-Hellweg G. Histopathology of the Endometrium. – Berlin, 1995. – 214 с.
- Hughes E. / Biochemical parameters of abnormal endometrium / Hughes E., Csermely T. // G. Oncol. – 1974. – Vol. 2. – P. 205–220.
- Robles F. Amylase, Glycogen Syntetase and Phosphorylase in the human endometrium influence of the cycle and of the Cu-T device / Robles F., Lopes de la Osa., Lerner E.V. // Contraception. – 1992. – V. 6. – № 5. – P. 373–384.
- Rosado A. Comparative Glycolytic metabolism in the normal and in the copper treated human endometrium / Rosado A., Hermander O., Aznar R. // Contraception. – 1996. – vol. 13. – P. 17–30.